

بررسی درجه ناتوانی گسترش یافته در مبتلایان به اسکروز متعدد قبل و بعد از درمان با متیل پردنیزولون

چکیده

مژده قبائی^{*۱}

مجید غفارپور^۱

محسن روستایی زاده^۲

۱. گروه نورولوژی، مرکز تحقیقات بیماریهای مغز و اعصاب ایران

۲. پزشک عمومی

دانشگاه علوم پزشکی تهران

زمینه و هدف: اسکروز متعدد یک بیماری مزمن دستگاه عصبی مرکزی است که با تخریب غلاف میلین و در موارد شدید صدمه به آکسون‌ها ایجاد ناتوانی می‌کند. این مطالعه درجه ناتوانی بیماران مبتلا به اسکروز متعدد را قبل و بعد از درمان با متیل پردنیزولون ارزیابی نموده است. **روش بررسی:** این مطالعه از نوع مطالعات مقطعی و شامل تمام ۶۳ بیماری بود که در عرض یک‌سال با تشخیص اسکروز متعدد قطعی در مرکز تحقیقات بیماریهای مغز و اعصاب ایران بستری شدند. پس از اخذ رضایت کتبی اطلاعات مورد نیاز بیماران شامل سن و جنس، وضعیت فعالیت سیستم عصبی مرکزی و نمره "وضعیت ناتوانی گسترش یافته" بر اساس معاینه بیمار قبل و بعد از درمان با دوز بالای متیل پردنیزولون و ریدی، به دست آمد. **یافته‌ها:** درمان با دوز بالای متیل پردنیزولون، نمره وضعیت ناتوانی گسترش یافته (EDSS) بیماران را از میانگین ۴/۵۹۵ به ۳/۶۳۵ کاهش داد. در بین سیستم‌های عملکردی نیز بیشترین تغییرات ایجاد شده مربوط به فعالیت هرمی با کاهشی به میزان ۱/۱۳ واحد بود. میزان کاهش ناتوانی پس از درمان در بقیه سیستم‌ها بین ۰/۳۸ تا ۰/۵۷ بود. **نتیجه‌گیری:** به نظر می‌رسد که هر چه تعداد دفعات عود کمتر باشد، تاثیر درمان به مراتب بهتر می‌باشد. ارتباط معنی‌داری بین سن بیمار و میزان تاثیر درمان در این مطالعه حاصل نشد، هرچند که تاثیر درمان در کاهش ناتوانی در بیماران مذکر بیشتر از بیماران مونث بود ($p=0/05$). درمان با متیل پردنیزولون دارای اثرات فوری و کوتاه‌مدت (یک ماه) در سیستم ایمنی می‌باشد که بهبودی رادیولوژیک و کلینیکی احتمالا دلیلی بر آن می‌باشد.

کلمات کلیدی: اسکروز متعدد، نمره وضعیت ناتوانی گسترش یافته (EDSS)، متیل پردنیزولون.

* نویسنده مسئول: تهران، انتهای بلوار کشاورز، مرکز تحقیقات بیماریهای مغز و اعصاب ایران، بخش نورولوژی، بیمارستان امام خمینی. تلفن: ۶۶۹۱۲۲۷۶
email: ghabaem@tums.ac.ir

مقدمه

قدیمی‌تر دیده می‌شود هر چند در برخی از ضایعات حاد نیز ممکن است قابل مشاهده باشد. ضایعات آکسون‌ها در MS پایدار و دائمی بوده و می‌تواند به دلیل مواد ترشح شده از سلول‌های التهابی مانند اکسید نیتریک و متالوپروتئینازها باشد.^۳ MS با درگیری موضعی سیستم اعصاب مرکزی و یا اعصاب مغزی مانند عصب بینایی مشخص می‌شود. براساس الگوی پیشرفت، MS به چهار گروه با پیشرفت اولیه (primary progressive)، عودکننده- فروکش‌کننده (relapsing- remitting) و پیشرفت ثانویه (secondary progressive) و عودکننده پیشرونده (progressive relapsing) طبقه‌بندی می‌گردد. MS در واقع یک بیماری مزمن ناتوان‌کننده سیستم اعصاب مرکزی با مکانیسم‌های متفاوت می‌باشد که درمان‌های مختلفی با هدف کاهش علائم بیماری در زمان عود و یا در جهت جلوگیری از عود و کاهش ناتوانی دارد. از جمله درمان‌های اولیه این بیماری، استفاده از

اسکروز متعدد Multiple Sclerosis (MS) یک بیماری مزمن سیستم عصبی مرکزی است که با صدمه به آکسون‌ها و الیگودندریتها باعث فلج و اختلال سیستم حسی، به هم خوردن سیستم تعادلی و اختلال اتونوم و فونکسیون‌های جنسی می‌شود.^۱ این بیماری یک اختلال مزمن عودکننده- فروکش‌کننده و پیشرونده می‌باشد که هنوز اتیولوژی دقیق آن ناشناخته باقی مانده است، هرچند که در افراد مستعد از لحاظ ژنتیکی مکانیسم‌های خود ایمنی که احتمالا توسط عوامل محیطی تحریک می‌شوند، می‌توانند نقش بسیار مهمی داشته باشند.^۲ بیماری در غالب موارد افراد جوان را درگیر نموده باعث بروز ناتوانی در آنها می‌گردد.^۳ از لحاظ هیستولوژی در MS، به طور معمول مناطق متعدد فاقد میلین همراه با هجوم سلول‌های التهابی و درگیری آکسون‌ها مشاهده می‌شود. تخریب آکسون‌ها معمولا در ضایعات

جدول ۱- میانگین کاهش ناتوانی پس از درمان با پالس متیل پردنیزولون

فعالیت سیستم عملکردی	میانگین کاهش	p
فعالیت پیرامیدال	۱/۱۳	۰/۰۰۰
فعالیت حسی	۰/۵۷	۰/۰۰۰
فعالیت مخچه‌ای	۰/۴۹	۰/۰۰۰
فعالیت بینایی	۰/۴۶	۰/۰۰۰
فعالیت مثنانه و روده‌ها	۰/۴۰	۰/۰۰۰
فعالیت ساقه مغز	۰/۳۸	۰/۰۰۰

این مطالعه ارتباط بین تعداد دفعات عود و میزان EDSS نیز بررسی شد، که مشخص گردید هر چه تعداد دفعات عود کمتر باشد میزان تاثیر بر روی کاهش درجه ناتوانی به مراتب بهتر می‌باشد ($p=0/000$). ارتباط بین سن بیماران و تغییرات EDSS نیز مورد سنجش قرار گرفت که ارتباط معنی‌داری از لحاظ آماری در این زمینه به‌دست نیامد ($p=0/232$). به‌نظر می‌رسد تاثیر درمان بر کاهش EDSS در بیماران مونث کمتر از بیماران مذکر می‌باشد ($0/92$ در مقابل $1/09$). این ارتباط نیز از لحاظ آماری معنی‌دار بود ($p=0/05$).

بحث

با پیشرفت بیماری دفعات حملات افزایش یافته و نیاز به مطالعات تشخیصی بیشتر می‌شود.^۶ با توجه به متعدد بودن عوامل موثر در بیماری از جمله ژنتیک و عوامل محیطی و عفونی، درمان‌های مختلفی توصیه شده که برخی به‌منظور کاهش علائم در زمان عود و برخی دیگر در جهت جلوگیری از عود و کاهش ناتوانی می‌باشد. از جمله درمان‌های اولیه، استفاده از دوز بالای وریدی متیل پردنیزولون (IVMP) است در کارآزمایی اخیر با اینتر فرون بتا که در اروپا و آمریکا انجام شد، تنها درمان مورد قبول در درمان حملات حاد موارد عود و فروکش Relapsing and Remitting (RR) و نوع سندرم کلینیکی ایزوله clinically isolated syndrome استفاده از دوز بالای IVMP می‌باشد و بیشترین شواهد از نتایج دو مطالعه‌ای بود که نشان داد که درمان با IVMP بهبودی کلینیکی از حمله حاد RR را تسریع می‌کند.^{۷،۸} استفاده از متیل پردنیزولون با دوز بالا دارای اثرات آنی و کوتاه‌مدت (یک‌ماه) در سیستم ایمنی می‌باشد که می‌تواند توجه‌گر بهبودی رادیولوژیک و کلینیکی در بیماران MS باشد.^۹ در مطالعات مختلف نسبت بهبودی با استفاده از EDSS در یک‌ماه بعد از درمان بین ۹۱-۳۴٪ گزارش شده است،^{۱۰،۱۱} ولی نمی‌توان نتیجه‌ای در مورد امکان اثرات طولانی‌مدت

کورتیکواستروئیدها می‌باشد. این مطالعه با انگیزه بررسی تاثیر درمان با متیل پردنیزولون بر درجه ناتوانی مبتلایان MS طراحی شده است.

روش بررسی

این مطالعه که از نوع case series می‌باشد، برای بررسی تاثیر درمان با کورتیکواستروئیدها بر درجه ناتوانی گسترش‌یافته (EDSS) ناشی از MS در تمام بیمارانی که با توجه به معیارهای تشخیصی مک‌دونالد در گروه تشخیصی MS قطعی قرار گرفته و با رژیم پنج گرمی متیل پردنیزولون درمان شدند، طراحی شده است. پس از اخذ رضایت، تعداد ۶۳ بیمار مبتلا به MS قطعی که بین فروردین ۱۳۸۳ تا فروردین ۱۳۸۴ در مرکز تحقیقات بیماریهای مغز و اعصاب بیمارستان امام بستری بودند، با در نظر گرفتن مفاد بیانیه هلسینکی، وارد مطالعه شدند. معمول‌ترین معیاری که برای تعیین میزان ناتوانی بالینی مبتلا به MS استفاده می‌شود. نمره وضعیت ناتوانی گسترش‌یافته Expanded Disability Status Scale (EDSS) می‌باشد که طیفی از صفر برای معاینات طبیعی و عدم وجود علائم بیماری تا ده برای مرگ در اثر MS دارد. این معیار خطی نبوده و تاکید زیادی بر توانایی راه رفتن از درجه چهار به بالا دارد.^۴ با مصاحبه با بیماران اطلاعاتی از قبیل سن و جنس بیمار، وضعیت فعالیت سیستم هرمی، کورتیکال، مخچه، ساقه مغز، وضعیت حس ارتعاش، لمس، درد و پوزیشن در اندام‌ها، وضعیت بینایی، وضعیت عملکرد مثنانه و روده‌ها و نمره EDSS، جمع‌آوری و با نرم‌افزار SPSS ویراست دهم و آزمون‌های χ^2 Pearson و Paired t- test مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

یافته‌ها

از ۶۳ بیمار دچار حمله حاد MS که تحت درمان با پالس (پنج گرم در پنج روز) متیل پردنیزولون قرار گرفتند ۴۷ نفر ($74/6\%$) زن و ۱۶ نفر ($25/4\%$) مرد بودند. EDSS بیماران بلافاصله قبل از درمان و بعد از آن اندازه‌گیری شد. میانگین EDSS در افراد بستری شده قبل از درمان ۴/۵۹۵ بود که بعد از درمان با پالس پنج گرمی متیل پردنیزولون به ۳/۶۳۵ رسید یا به عبارتی میانگین EDSS در نتیجه درمان ۹۶٪ کاهش پیدا کرد. جدول ۱ میانگین فعالیت سیستم‌های مختلف عملکردی را، قبل و بعد از درمان نشان می‌دهد. همان‌طور که مشخص است بیشترین تاثیر درمان بر فعالیت پیرامیدال بوده است. در

مدت زمان لازم برای پی‌گیری آنها می‌نماید. هر چند EDSS در سراسر جهان به‌عنوان معیار ارزیابی بالینی به‌کار گرفته می‌شود ولی حتی با تعلیمات فراوان و معاینه‌کنندگان متبحر، اعداد ارائه شده متفاوت می‌باشد. در ۲۰۴ بیمار MS، سن متوسط مبتلایان ۴۲ سال و میانگین EDSS در آنها ۴/۵ گزارش شده است.^{۱۴} این معیار همراهی قابل ملاحظه‌ای با میزان سلامت جسمی نشان داد اما ارتباط با میزان درگیری روانی نداشت.^{۱۴} کورتیکو استروئید وریدی برای مرحله حاد MS در مقایسه با درمان خوراکی موثرتر بوده و میانگین تغییر EDSS در رژیم ارجح، ۰/۵ واحد بود.^{۱۵} یک متا آنالیز تاثیر پروتکل‌های مختلف درمان با کورتیکو استروئید نتیجه‌گیری کرده است که در اثر این درمان‌ها، EDSS به‌طور میانگین، ۰/۷۶ واحد کاهش یافته است.^{۱۶} در مطالعات مختلف میزان بهبودی با EDSS در یک‌ماه بعد از درمان ۹۱-۳۴٪ گزارش شده است.^{۱۱،۱۲} به‌نظر می‌رسد که توافق جهانی در زمینه تاثیر استفاده از کورتیکو استروئیدها در کاهش میزان ناتوانی بیماران مبتلا به MS وجود دارد، هر چند که تفاوت در میزان کاهش ناتوانی، دور از انتظار نمی‌باشد. بهره‌گیری از این پروتکل درمانی می‌تواند در بهبود کیفیت زندگی بیماران موثر باشد.

و یا مابینی از IVMP در سیر بیماری پیدا کرد.^۹ متیل پردنیزولون با مکانیسم‌های پیچیده سیکل التهابی را کم می‌کند که شامل وقفه در آبخار التهابی سیتوکین‌ها، جلوگیری از فعال شدن سلولهای T، جلوگیری از خروج سلولهای ایمنی به داخل سیستم عصبی مرکزی و تسریع در عمل مرگ از پیش تعیین‌شده سلولهای ایمنی (apoptosis) و کم کردن اثرات سمی نیتریک اکسید αTNF می‌باشد.^{۱۱} اگرچه IVMP برای درمان حاد به‌کار می‌رود ولی اثرات آن تا یک محدوده زمانی نیز وجود دارد به‌طوری‌که درمان با دوز بالای متیل پردنیزولون در کم کردن تعداد ضایعاتی که در عرض ۶۰-۳۰ روز در MRI ماده حاجب را جذب کرده بودند موثر بوده است و این امر با کم کردن ایجاد ضایعات جدید همراه بوده است و حتی تریال درمانی در نوریت اپتیک نشان داد که درمان با IVMP می‌تواند انسیدانس تبدیل نوریت اپتیک به اسکروز متعدد قطعی را به‌اندازه ۵۰٪ در عرض دو سال کاهش دهد.^{۱۳،۱۲} اکثر بیماران مبتلا به MS دو پیک در نمره‌های یک و شش EDSS دارند. زمانی را که هر بیمار در یک نمره خاص طی می‌کند بسته به نمره او متفاوت می‌باشد. این اصل، کمک بسیار مهمی به مطالعات و تحقیقات برای انتخاب بیماران، درجه‌بندی و

References

1. Paty DW, Ebers GC. Multiple sclerosis. Contemporary neurology series. Oxford University press: 1998.
2. Noseworthy JH, Lucchinetti C, Rodriguez M, Weinshenker BG. Multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2000; 343: 938-52.
3. Clante M, Fredriksen S. Pathology and Clinical Features of Multiple Sclerosis. [MS Forum: 2000 March]; [http://www.msforumonline.net/Site/Monographs/]. Available from: URL.
4. Fisher JS, Lorocca NG, Miller DM. Recent developments in the assessment of quality of life in Multiple Sclerosis. *Multiple Sclerosis* 1999; 5: 251-9.
5. Brusaferrri F, Candelise L. Steroids for multiple sclerosis and optic neuritis: a meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *J Neurol* 2000; 247: 435-42.
6. Miller DM, Weinstock-Guttman B, Béthoux F, Lee JC, Beck G, Block V, et al. A meta-analysis of methylprednisolone in recovery from multiple sclerosis exacerbations. *Mult Scler* 2000; 6: 267-73.
7. Durelli L, Cocito D, Riccio A, Barile C, Bergamasco B, Baggio GF, et al. High-dose intravenous methylprednisolone in the treatment of multiple sclerosis: clinical-immunologic correlations. *Neurology* 1986; 36: 238-43.
8. Milligan NM, Newcombe R, Compston DA. A double-blind controlled trial of high dose methylprednisolone in patients with multiple sclerosis: 1. Clinical effects. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1987; 50: 511-6.
9. Martínez-Cáceres EM, Barrau MA, Brieva L, Espejo C, Barberà N, Montalban X. Treatment with methylprednisolone in relapses of multiple sclerosis patients: immunological evidence of immediate and short-term but not long-lasting effects. *Clin Exp Immunol* 2002; 127: 165-71.
10. Barnes D, Hughes RA, Morris RW, Wade-Jones O, Brown P, Britton T, et al. Randomised trial of oral and intravenous methylprednisolone in acute relapses of multiple sclerosis. *Lancet* 1997; 349: 902-6.
11. Sloka JS, Stefanelli M. The mechanism of action of methylprednisolone in the treatment of multiple sclerosis. *Mult Scler* 2005; 11: 425-32.
12. Beck RW, Cleary PA, Anderson MM Jr, Keltner JL, Shults WT, Kaufman DI, et al. A randomized, controlled trial of corticosteroids in the treatment of acute optic neuritis. The Optic Neuritis Study Group. *N Engl J Med* 1992; 326: 581-8.
13. Beck RW, Cleary PA, Trobe JD, Kaufman DI, Kupersmith MJ, Paty DW, et al. The effect of corticosteroids for acute optic neuritis on the subsequent development of multiple sclerosis. The Optic Neuritis Study Group. *N Engl J Med* 1993; 329: 1764-9.
14. Solari A, Filippini G, Mendozzi L, Ghezzi A, Cifani S, Barbieri E, et al. Validation of Italian multiple sclerosis quality of life 54 questionnaire. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999; 67: 158-62.
15. Ohno R, Hamaguchi K, Sowa K, Tanaka H, Watanabe Y. High-dose intravenous corticosteroids in the treatment of multiple sclerosis. *Jpn J Med* 1987; 26: 212-6.
16. Miller DM, Weinstock-Guttman B, Béthoux F, Lee JC, Beck G, Block V, et al. A meta-analysis of methylprednisolone in recovery from multiple sclerosis exacerbations. *Mult Scler* 2000; 6: 267-73.

Expanded Disability Status Scale surveillance in multiple sclerosis patients before and after methylprednisolone treatment

Ghabaee M.^{1*}
Ghaffarpour M.¹
Ismaeili M H.²

1- Department of Neurology,
Iranian center of neurological
research

2- General practitioner

Tehran University of Medical
Sciences

Abstract

Background: Multiple sclerosis (MS) is a chronic inflammatory disease of the central nervous system resulting from demyelination and axonal loss. Although treatment of MS has progressed, patients continue to have attacks and treatment for such episodes remains a subject of ongoing study. The object of this study is to determine the effect of intravenous methylprednisolone (IVMP) on the degree of disability in MS patients.

Methods: This cross-sectional study involved 63 patients with a definite diagnosis of MS, based on the MacDonal criteria, at the Iranian Center for Neurological Research at Imam Khomeini Hospital, Tehran, Iran, from March 2004 through March 2005. After obtaining informed consent, investigators gathered data including each patient's age, gender, pyramidal activity status, cortical, cerebellar and brain stem activity status, sensory signals in the extremities, including vibration, touch, pain, position, visual status, as well as bladder and intestinal activity, and Expanded Disability Status Scale (EDSS) score. SPSS version 11 was used for data analysis.

Results: A five-day regimen of IVMP (5g) significantly reduced the immediate post-treatment score from 4.595 to 3.635, which represents a 96% improvement in the EDSS. The greatest change in functional system disability was seen in the pyramidal system with a mean score of 1.13. After treatment, the rate of disability reduction in the sensory system, cerebellum, vision, bladder and intestinal activity was 0.57, 0.49, 0.46, 0.4, and 0.38, respectively. Patients who had experienced fewer relapses responded better to treatment. There was no statistically significant relationship between patient age and the level of response to treatment. However, the rate of disability reduction after treatment was greater in males than females ($p=0.05$).

Conclusion: These results show that IVMP treatment induces an immediate post-treatment effect that could partly account for clinical and radiological improvement in MS patients. However, further study is required to determine the possible long-term, or even intermediate-term, effects of methylprednisolone treatment on the course of this disease.

Keywords: Multiple sclerosis methylprednisolon, expanded disability status scale.

* Corresponding author: Iranian center of neurological research. Dept. of Neurology, Keshavarz Blvd., Imam Khomeini Hospital, Tehran.
Tel: +98-21-66912276
email: ghabaee@tums.ac.ir